

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA TOXICITÉ
DE
QUELQUES ALKYLARYLSULFONATES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Janvier 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

André BERTHIER

Né le 28 Décembre 1941, à SAIL-SOUS-COUZAN (42)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

1966

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA
TOXICITE DE QUELQUES ALKYLARYLSULFONATES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552628_0021

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA TOXICITÉ
DE
QUELQUES ALKYLARYLSULFONATES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Janvier 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

André BERTHIER

Né le 28 Décembre 1941, à SAIL-SOUS-COUZAN (42)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1966



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeur honoraire	M. JUNG
Directeur honoraire	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

PROFESSEURS

15 chaires

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne ..	EUZEBY
Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie	OUDAR
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie biologiques et médicales	MAGAT
Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire	JOUBERT

MAITRES DE CONFERENCES

MM. FERNEY, RUCKEBUSCH, BUSSIERAS

CHEFS DE TRAVAUX

M. OUDAR, Agrégé

MM. CHANTEGRELET, DESCHANEL, JEAN-BLAIN Claude, LAPRAS,
LE NIHOUE, PROY, VAN HAVERBEKE,

ASSISTANTS

Mlles DUFFOUR, GONZALES ; Mme CATENOT

MM. CAILLERE, DELATOUR, MONAVON

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur CHAMBON, de la Faculté de Médecine
Premier Assesseur : Monsieur le Professeur TAPERNOUX, de l'Ecole Vétérinaire
Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur MAGAT, de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance et
mon affection.

A MA FEMME

A MES FRERES

A Monsieur le Professeur CHAMBON

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
Jury de Thèse. —

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur TAPERNOUX

Pour le bienveillant accueil qu'il
nous a toujours réservé.

A Monsieur le Professeur MAGAT

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre gratitude pour sa
constante sympathie à notre égard.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

A TOUS MES CAMARADES

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Les alkylarylsulfonates alcalins sont largement employés comme détergents dans la vie moderne. Leur faible toxicité aiguë ou chronique semble aujourd'hui bien établie et les problèmes les plus préoccupants sur le plan toxicologique résultant de la généralisation de leur emploi (en 1962, les U.S.A. ont produit plus de 280.000 tonnes d'alkylbenzène-sulfonate de sodium) concernent surtout la pollution des eaux des rivières et même des mers du fait de l'absence de dégradation biologique de certains d'entre eux.

Les alkylarylsulfonates alcalino-terreux (de magnésium surtout) ont été préparés et leur pouvoir détergent essayé avec succès (17). Il semble que les autres alkylarylsulfonates métalliques ou organiques ont été synthétisés depuis une dizaine d'années. Comme certains d'entre eux paraissaient doués de propriétés biologiques intéressantes (action antiseptique, action anticoccidienne), nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de réunir dans notre thèse les données acquises tout récemment sur la toxicité de ces produits nouveaux, sels minéraux ou dérivés organiques de l'acide alkylbenzène sulfonique. Nous n'osons pas prétendre que les essais relatés ici doivent être considérés comme définitifs. Ils ne constituent en fait qu'une approche du problème qui était indispensable au développement de l'expérimentation biologique de ces substances intéressantes.

Nous remercions vivement la Société Chimitechnic à Vénissieux (Rhône) de nous avoir remis de nombreux échantillons d'alkylarylsulfonates métalliques ou organiques, et tout particulièrement son Directeur Scientifique M. Jean-Noël Duperray, pour les renseignements bibliographiques et les conseils qu'ils nous a donnés.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à MM. les Professeurs Tapernoux et Magat, qui nous ont permis de réaliser ce travail au Laboratoire de Pharmacie, Toxicologie et Physique et Chimie Biologiques et Médicales de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

Nos remerciements vont aussi à M. le Docteur-Vétérinaire René Saint-Cyr, qui nous a fait part des observations qu'il a lui-même réalisées.

La première partie de notre travail comporte un rappel bibliographique sur la question à l'étude. Après avoir consacré un premier chapitre à quelques généralités et définitions, nous passerons en revue (chapitre 2) les travaux déjà publiés sur la toxicité des détergents tensioactifs dont les alkylarylsulfonates représentent une grande part. La seconde partie de cette thèse groupe nos observations personnelles ainsi que les travaux non publiés jusqu'ici, qui ont été réalisés depuis deux ans environ à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

PREMIÈRE PARTIE



CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LES DETERGENTS

A) Définition

Les détergents sont des produits possédant des propriétés mouillantes, émulsionnantes, moussantes et détergentes. Le terme détergent (du latin *detergere* : nettoyer), en fait, ne met en évidence que les propriétés détergentes ; l'appellation de « détersif » n'est pas meilleure.

Aussi pour certains, comme Joly (30), serait-il préférable d'employer le mot « surfactif », normalisé en France depuis 1957. Selon l'A.F.N.O.R. (Norme NF T 73000, *J.O.*, 25-10-1957), un surfactif est « un produit qui, en solution, se caractérise par des propriétés particulières, dues au fait que sa concentration est plus forte aux interfaces que dans la masse. Un tel produit est en particulier tensio-actif... ».

B) Historique - Importance

L'importance économique de tels produits n'est plus à démontrer ; depuis la dernière guerre, ils interviennent continuellement dans la vie quotidienne, industrielle et domestique.

Dès 1831, Frémy réussit à sulfoner les huiles. En 1836, Dumas et Péligot pratiquèrent la sulfonation de l'alcool cétylique naturel. Mais il fallut ensuite attendre 1926 pour qu'eut lieu la synthèse des acides alkyls et alcoyls naphtha-

lènes sulfoniques. Puis 1928 et 1930 virent la naissance des alcools gras sulfonés et des amides gras sulfonés.

Aujourd'hui, outre leur emploi comme succédanés du savon, ils connaissent de nombreuses applications que nous envisagerons plus loin.

C) Nature chimique et classification

Selon leur comportement en solution, et la nature de la partie active de la molécule, les surfactifs sont divisés en : anioniques, cationiques et non-ioniques.

a) SURFACTIFS ANIONIQUES, qui, en solution, donnent un anion bipolaire dont un pôle est hydrophile : groupement acide et l'autre lipophile : chaîne hydrocarbonée.

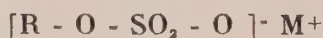
On distingue :

- *les savons*, sels alcalins des acides gras ;

- *les saponides*, les produits les plus simples résultant de la combinaison d'un alcool et de l'acide sulfurique (monoester), suivie de la neutralisation par une base de la seconde fonction acide.

Signalons, parmi les saponides (R étant une chaîne carbonée aliphatique, et M un métal, monovalent le plus souvent) :

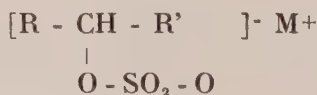
- *les alkylsulfates primaires*,



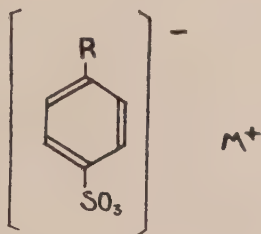
- *les alkylsulfonates*,



- *les alkylsulfates secondaires*,

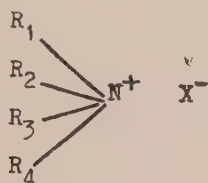


● *les alkylarylsulfonates*, dans lesquels la chaîne carbonée R comprend le plus souvent 12 atomes de carbone : polymérisation de 4 molécules de propylène. R = dodécyle.



b) SURFACTIFS CATIONIQUES :

Ce sont essentiellement les ammoniums quaternaires de formule générale :



où X^- est généralement un anion halogène. Ici, le pôle hydrophobe est l'ensemble $\text{R}_1 \text{ R}_2 \text{ R}_3 \text{ R}_4$ et le pôle hydrophile, l'atome d'azote.

c) SURFACTIFS NON-IONIQUES :

Barras, Colson, Joly et Martin (3) les ont définis comme « des surfactifs ne donnant pas d'ions en solution aqueuse et tirant leur caractère colloïdal et leur hydrophilie de la présence dans leur molécule de groupements hydrophiles, principalement le groupe oxhydrile ($-\text{OH}$) et le groupe oxyéthyle ($-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$). Leur formule générale est, par exemple : $\text{R} - \text{CH}_2 - [\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2] \text{CH}_2\text{OH}$. oxyéthyle ($-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$). » Leur formule générale est, par exemple : $\text{R} - \text{CH}_2 - [\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2]_n - \text{CH}_2\text{OH}$.

D) Principales propriétés des surfactifs

a) *Physiques*

L'addition d'un surfactif ou tensio-actif à l'eau confère à la solution des propriétés mouillantes, émulsionnantes, moussantes et détergentes.

On sait que le pouvoir mouillant est l'aptitude d'un liquide à augmenter sa surface de contact avec un solide, en quelque sorte à s'étaler sur lui. Les phénomènes de capillarité découlent de cette propriété.

Joly (30) a fort bien résumé le comportement des tensio-actifs en solution :

« Les produits tensio-actifs, les surfactifs en particulier, renferment tous une partie hydrophile et une partie hydrophobe. Ces molécules s'orientent donc à la surface du liquide. La surface de l'eau se comporte donc comme si elle était recouverte d'une substance destinée à solubiliser les graisses pouvant entrer en contact avec l'eau.

Si la concentration de l'eau en surfactif est augmentée, la surface de l'eau commence par se saturer en surfactif, la tension superficielle s'abaisse jusqu'à un seuil critique correspondant à la saturation complète de la surface, seuil à partir duquel la tension superficielle n'est plus modifiée. La surface de l'eau a un pouvoir lipophile maximum et la nouvelle molécule ajoutée va saturer de son radical hydrophobe le radical hydrophobe d'une molécule qui était à la surface. Il se produira une micelle hydrophile qui restera à l'intérieur de l'eau. Mais la tension superficielle n'aura pas changé. La concentration ainsi atteinte s'appelle « la concentration critique de formation des micelles ».

Le pouvoir émulsionnant est le pouvoir de faciliter la dispersion d'un liquide, sous forme d'émulsion en fines gouttelettes au sein d'un autre liquide non miscible avec le premier. Les tensio-actifs se placent à la périphérie des gouttelettes, à l'interface des deux liquides, de la même

façon qu'ils se disposent à la surface libre d'un liquide. Le pôle hydrophile se dirige vers la phase aqueuse, et le pôle hydrophobe vers le liquide dispersé, lipophile le plus souvent.

Le pouvoir moussant est très analogue, puisqu'une mousse peut être considérée comme une émulsion d'un gaz sous forme de bulles, dans une solution aqueuse.

Enfin, le pouvoir détergent est l'aptitude à détacher des surfaces solides les substances liquides ou solides qui y adhèrent sous forme de fines particules et à les entraîner dans la masse liquide en formant des suspensions ou des émulsions.

L'action détergente est la résultante des trois premières actions décrites.

b) *Biologiques*

Ces propriétés ont été prises en considération en médecine humaine du fait que quelques-uns de ces produits ont été ou sont employés comme constituants ou excipients de médicaments (comprimés, suppositoires, pâtes dentifrices, etc...) et du fait également de leur emploi comme détergents domestiques ou industriels et de leur persistance éventuelle à la surface de la vaisselle mal rincée.

Sur le plan vétérinaire, les principales études ont porté sur l'addition de certains surfactifs, anioniques surtout, à l'alimentation animale, en vue d'améliorer la croissance et l'indice de consommation de nourriture. Il n'est peut-être pas inutile de les résumer ici.

Selon Riedel (42), les premières adjonctions de détergent dans l'alimentation animale furent l'œuvre de chercheurs des laboratoires de Gainesville, en Géorgie. C'est ainsi que fut donné le départ d'une foule d'expérimentations et de publications dans le but de prouver qu'une telle supplémentation entraînait un gain de poids.

Une grande variété de détergents est expérimentée. Ely (20) classe l'alkylarylsulfonate de sodium parmi les

plus efficaces. Scott, Johnson, Goffi (48), après leurs travaux sur six tensio-actifs différents, concluent à leur inefficacité. Luecke, Stern et Mc Ginnis concluent de même, mais, selon Ely, leur échec ne serait dû qu'à une expérimentation trop brève (quatre semaines).

Snyder, Johnson, Scott (51) obtiennent de bons résultats à condition que le régime de base soit carencé en vitamine B 12, vérifiant ainsi l'hypothèse de Stern et Mc Ginnis, selon laquelle l'augmentation de croissance, constatée par Ely, avait été possible parce que l'alimentation était carencée. En résumé, aux environs de 1953, on note, aux U.S.A., une floraison de publications relatives à ce sujet, avec des résultats très variables. Nous y reviendrons plus loin pour en tirer les conclusions qui s'imposent sur le plan toxicologique.

D'autres propriétés biologiques furent entrevues dans le cadre des expérimentations concernant l'effet favorable sur la croissance des animaux. Diverses hypothèses furent émises pour l'expliquer, notamment celle d'après laquelle les surfactifs agiraient en augmentant l'absorption intestinale, hypothèse qui semblerait confirmée dans le domaine médical. Joly (30), en effet, cite de nombreux auteurs selon lesquels l'administration d'un produit thérapeutique associé à un tensio-actif augmenterait notablement l'assimilation intestinale de celui-là. Mais Ferrando (22) conclut à un effet nul dans ses essais avec l'alkylarylsulfonate de sodium.

Enfin, nous citerons quelques autres propriétés biologiques des détergents citées par Schwartz, Perry et Berch (47) :

« Une grande variété de détergents anioniques sont de forts inhibiteurs de l'hyaluronidase. Mathews (33) a rapporté l'effet inhibiteur d'une série homologue d'alkylsulfates gras sur cet enzyme à la concentration critique de formation des micelles.

Hockenfull (27) rapporte l'effet inhibiteur d'un groupe de détergents anioniques, cationiques et non-ioniques sur la déshydrogénase succinique, de même sur la lipase pancréatique et la cytochrome oxydase ».

Nichols et coll. (35) ont montré que l'alkylarylsulfonate de sodium a un rôle inhibiteur sur la pectine-méthyl-estérase. Cette propriété pourrait trouver une application dans la prévention des accidents de météorisation chez les ruminants.

Dans les conditions de l'expérimentation, les auteurs montrent que la météorisation, qui survenait avec une fréquence de 54,4 % chez les animaux témoins, tombe à 2,4 % en utilisant le même aliment, supplémenté en alkylarylsulfonate de sodium. La réduction des accidents est ainsi de 96 %.

Ayrault-Jarrier, Wald et Polonovski (1) ont étudié l'action d'un détergent sur la lipoprotéine humaine : il s'associe à elle pour donner une cénapse très solide. Ils notent que sa mobilité est plus élevée si on ajoute à la lipoprotéine anionique un savon anionique.

Schwartz, Perry et Berch (47) citent des travaux selon lesquels des détergents anioniques auraient la propriété de changer la forme normale d'*Escherichia coli* en une forme filamenteuse résistante à la pénicilline et à streptomycine.

Enfin, en ce qui concerne le métabolisme des détergents, ceux-ci sont éliminés par voie urinaire. A ce sujet, Sawano (46) montre que l'excrétion urinaire de l'alkylbenzènesulfonate de sodium varie avec la durée de l'administration et avec la quantité d'aliments contenus dans le tube digestif.

CHAPITRE II

REVUE SUR LA TOXICOLOGIE DES PRINCIPAUX SURFACTIFS ANIONIQUES

L'objet de notre travail nous fait ici réduire l'étude des surfactifs aux seuls anioniques, et surtout aux alkylaryl-sulfonates.

Les travaux consacrés à la toxicité éventuelle de ces produits sont très disparates. Les principaux ont été effectués aux Etats-Unis : nous résumerons ceux que nous croyons être les plus importants.

Par ailleurs, quelques-uns des éléments rassemblés ci-dessous ont été tirés de travaux zootechniques : en effet, l'intérêt de la connaissance de la toxicité des détergents était restreint en médecine vétérinaire jusqu'à ce que l'on ait suspecté chez ceux-ci un pouvoir de stimulation de la croissance. En recherchant celui-ci, quelques travaux toxicologiques ont été faits d'un point de vue très accessoire. En médecine humaine, des recherches plus nombreuses furent effectuées mais très souvent du seul point de vue de la dermatologie et de l'ophtalmologie, qui est éloigné de notre propos.

A) Toxicité aiguë

a) VOIE ORALE

Gaultier, Tara et Fournier (26) ont signalé quelques cas d'intoxication accidentelle chez l'Homme. Mais les quantités ingérées étaient faibles et les troubles observés bénins.

D'après Bidaux (7), la DL50 des surfactifs anioniques serait de 3 à 4 g/kg, tandis que pour Schwartz, Perry et Berch (47), celle-ci varierait de 2 à 8 g/kg. Mais ils s'accordent pour leur trouver une toxicité intermédiaire entre celle des surfactifs non-ioniques (les moins actifs) et celle des cationiques.

Les travaux les plus importants semblent avoir été effectués par Hopper, Hulpieu et Cole, ainsi que par Snyder et coll. Hopper, Hulpieu et V. Cole (28) ont expérimenté une série de détergents dont nous avons relevé la liste en la limitant aux produits anioniques (voir tableau 1).

Les résultats donnés au tableau 2 concernent la matière active. Les auteurs ont opéré sur souris blanche de la lignée Harlan, dont le poids variait de 14 à 23 g. Les doses furent données sous forme de solution, dont 0,5 ml fut administré par souris de 20 g.

Les animaux étaient divisés en lots de 10, séparés par sexe. Ils ont été gardés 72 heures après l'administration.

AGENTS ÉTUDIÉS	NOMS CHIMIQUES
Aérosol O.S.	Isopropyl naphtalène sulfonate de sodium
Aérosol O.T.	Diocetyl ester de sodium de l'acide sulfosuccinique
Areskap 100	Monobutyl phényl-phénol monosulfonate de sodium
Aresket 300	Monobutyl diphenyl monosulfonate de sodium
Aresklene 400	Dibutyl phényl-phénol disulfonate de sodium
Igepon T	C 17 - H 33 - CON - CH 3 - C 2 H 4 - SO 3Na
Santomerse 3	Dodécyl benzène sulfonate de sodium
Santomerse D	Décyl benzène sulfonate de sodium
Sulfatex	Sels de sodium et de potassium d'un alcool-amide gras sulfaté.

TABLEAU 1

AGENTS	DL 50 CHEZ LA SOURIS (G/KG)
Aérosol O.S.	1,90
Aérosol O.T.	4,80
Areskap 100	3,80
Aresket 300	3,50
Aresklene 400	2,20
Igepon T	6,63
Santomerse 3	2,00
Santomerse D	2,10
Sulfatex	> 25,00

TABLEAU 2

Snyder et coll. (52) ont étudié des détergents ménagers. Les granulés sont en général composés de 10 à 35 % de surfactif et jusqu'à 60 % de complexe sulfaté, ainsi que 5 à 10 % de silicate de sodium et de sels minéraux tels que sulfate de sodium et chlorure de sodium. De plus, chaque produit contient plusieurs ingrédients mineurs qui lui confèrent des caractéristiques spécifiques et des propriétés esthétiques.

Une telle composition nuit, bien sûr, à la connaissance de la toxicité du surfactif lui-même. Mais on peut considérer que les produits adjuvants ont une toxicité connue et réputée faible, ce qui permet d'avoir au moins une appréciation des propriétés du détergent pur.

Les deux produits étudiés comportent 20 % de surfactif anionique, 50 % de phosphate condensé, 13 % de sulfate de sodium et 6 % de silicate de sodium (SiO_2 , $\text{Na}_2\text{O} = 2,1$), le reste (11 %) est fait de parfums, colorants, etc...

Dans le produit de type I, le surfactif est un alkylbenzènesulfonate de sodium.

Le produit de type II contient un mélange à parties égales d'alkylbenzènesulfonate de sodium et d'alkylsulfate de sodium.

La recherche de la toxicité orale aiguë est faite suivant un protocole très strict, sur des souris blanches et sur des rats Sprague-Dawley et Wistar. Les animaux sont observés pendant les deux semaines qui suivent le traitement.

La dose létale à 50 % est calculée par la méthode de Litchfield et Wilcoxon (1949) ou par celle de Miller et Tainter (1944).

Les solutions employées ont une concentration de 0,38 g/ml pour le type I, et de 0,32 g/ml pour le type II.

Les DL 50 pour les différentes lignées sont données dans le tableau 3.

ESPÈCES	POIDS (g)	DOSE	DL 50 (EN G/KG)		DL 50 (EN ML/KG)	
			TYPE I	TYPE II	TYPE I	TYPE II
Rat, Sprague-Dawley	140-180	20 ml/kg	$2,7 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,3$	7,1	11,9
Rat, Sprague-Dawley	200-250	20 ml/kg	$2,2 \pm 0,4$	—	5,8	—
Rat, Wistar	200-250	20 ml/kg	$2,7 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$	7,1	13,7
Rat, Wistar	200-220	50 %	$3,2 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,1$	8,4	21,2
Rat, Sprague-Dawley	200-250	50 %	—	$7,5 \pm 1,0$	—	23,4
Souris, Webster	16-20	50 ml/kg	$4,6 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$	12,1	15,6

TABLEAU 3

Pour les rats, la DL 50 du type II a une valeur 1, 1,5 à 2 fois celle du type I. De plus, pour le type II, la concentration a un effet marqué, la toxicité diminuant quand les concentrations augmentent.

Les deux détergents ont la même toxicité chez la souris. Il en ressort, concluent les auteurs, que la toxicité orale de ces détergents a, à peu près, la même valeur que celle du sel de cuisine (DL 50 = 3,1 g/kg) ou que celle du bicarbonate de soude (DL 50 = 4,3 g/kg).

Des travaux très importants furent réalisés par Daumas et Crétilat (14-15-16) à Madagascar. En effet, dans l'île sévit un parasite causant d'importantes pertes économiques dans le cheptel bovin ; il s'agit d'un trématode hématophage : *Carmynerius Dollfusi*, qui vit fixé sur la paroi du rumen des bovins. Les auteurs ont été amenés à chercher un traitement relativement bon marché, étant donné les conditions d'exploitation du pays.

De premiers essais furent tentés avec l'H.C.H. technique, additionné d'un produit mouillant, servant à faciliter le contact entre le ver et le parasiticide.

Les résultats *in vitro* furent si encourageants que les auteurs en vinrent à suspecter une action propre du détergent. Il s'agit de l'alkylsulfate de sodium, employé en solution neutre. Le corps comporte de 12 à 14 atomes de carbone. Mis en solution dans l'eau, à la dose de 0,20 g/l, il abaisse la tension superficielle de celle-ci à 35 dynes/cm.

Une solution à 1 p.p.m. dans le sérum physiologique a une action foudroyante sur les vers conservés en survie dans une boîte de Pétri. En trois minutes, ils deviennent turgescents et augmentent peu à peu de volume. En 5 à 10 minutes ils se détachent complètement de la paroi du rumen.

Daumas et Crétilat pensent que le pouvoir détergent du produit détruirait la couche hydrofuge du parasite, alors que le pouvoir mouillant favoriserait la dispersion de l'eau à la surface du tégument, les autres phénomènes s'expliquant par différence de pression osmotique.

Devant l'intérêt de telles propriétés et de leur application, les auteurs procèdent à différents essais de toxicité. Ils rapportent d'abord que l'administration *per os* comporte des inconvénients relatifs aux propriétés moussantes de l'alkylsulfate : vomissements, météorisation toujours possible, mousse emplissant la gueule de l'animal avec risques d'asphyxie. Ces inconvénients sont supprimés en ajoutant un produit antimousse à base de silicones, consi-

déré comme dépourvu de toxicité (antimousse Shell) : on en ajoute 5 ml par litre de solution à 21 % de produit actif.

L'administration se fait après dilution dans un égal volume d'eau.

Les auteurs donnent, dans le tableau 4, les résultats de leurs essais d'innocuité sur ovins et bovins.

ESPÈCE	DOSE (G/KG)	RÉSULTATS
Ovin	0,20	Aucun effet toxique
Ovin	0,22	Aucun effet toxique
Ovin	0,25	Diarrhée légère le 3 ^e jour
Ovin	0,30	Diarrhée et légère inappétence le 2 ^e jour
Bovin	0,03	Aucun effet toxique
Bovin	0,15	Aucun effet toxique
Bovin	0,20	Aucun effet toxique
Bovin	0,25	Aucun effet toxique

TABEAU 4

Les auteurs insistent sur le fait qu'il ne faut pas introduire de produit dans la trachée lors d'un sondage mal-adroit : il se produirait alors de l'œdème pulmonaire, suivi d'asphyxie.

Des essais de traitement sur bovins, il ressort que :

- la dose curative est de 0,06 g/kg,
- la mise à jeûn est contre-indiquée,
- l'autopsie réalisée 10 heures après le traitement ne révèle aucun effet pathologique du produit.

Essais de toxicité sur les ovins

Après des tâtonnements successifs sur une dizaine d'animaux, ils établissent que la dose toxique doit être voisine

de 0,5 g de produit pur par kilo de poids vif. Les essais suivants, résumés dans le tableau 5, que nous empruntons à une publication des auteurs (14), ont été effectués sur 5 ovins de race indigène de 15 à 18 mois et de poids variant entre 18 et 29 kg.

Il ressort que :

« la DL 50 est comprise entre 0,43 et 0,45 g/kg ;

la dose toxique serait de 0,50 g/kg ;

le rapport $\frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}} = \frac{C}{T} = \frac{1}{7}$, est parfaite-

ment acceptable pour un produit anthelminthique ».

Ces résultats encouragèrent les auteurs à faire des essais de traitement contre des parasites de mouton. Ayant fixé la dose curative à environ 0,06 g/kg, ils traitèrent 80 moutons suivant le même protocole ; leurs résultats sont consignés dans un tableau duquel, indépendamment des effets thérapeutiques, nous tirons les renseignements suivants :

Sur un premier lot de 33 ovins traités, 5 présentèrent de la diarrhée (sans autres détails) à la dose approximative de 0,06 g/kg, en utilisant la même solution que précédemment. Sur un second lot de 47 animaux, 3 présentèrent de la diarrhée, à la dose de 0,09 g/kg.

On remarque que les expériences ont porté sur des antenais et des adultes, les femelles gravides ou suitées étant écartées.

On peut donc dire que le produit utilisé présente, vis-à-vis des ruminants, une toxicité assez faible.

Enfin, Jacquot, Le Bars, Simonnet (29) citent les travaux de Woodward et Calvey (55), qui obtiennent une dose toxique de 1,4 g/kg pour les alkylarylsulfonates.

b) VOIE INTRA VEINEUSE

Cette voie d'administration est, bien sûr, exceptionnelle.

Il s'ensuit des phénomènes hémolytiques et un collap-

DOSE g/KG	SYMPTÔMES OBSERVÉS	RÉSULTATS
0,5	Hypothermie (37°5) dans les 24 heures qui suivent l'administration. Faiblesse - Météorisation légère - Mort au bout de 24 heures.	<i>Lésions :</i> Desquamation de la couche papillaire cornée du rumen. Congestion des réservoirs gastriques et du duodénum. Dégénérescence graisseuse du foie.
0,4	Hypothermie (37°3) dans les 2 jours. - Diarrhée le 3 ^e jour. Hyperthermie (40°8) puis amélioration de l'état général.	L'animal ne meurt pas.
0,43	Hypothermie (37°4) dans les 48 heures. Inappétence. Faiblesse. - Les symptômes morbides disparaissent le 4 ^e jour.	L'animal ne meurt pas.
0,44	Hyperthermie (40°4 - 40°8) apparaissant au bout de 5 jours, en même temps qu'une diarrhée profuse. Prostration - Inappétence - Mort en hypothermie le 8 ^e jour.	Congestion des réservoirs gastriques - Ulcérations de la caillette - Entérite - Vésicule biliaire distendue, avec bile noirâtre - Dégénérescence graisseuse du foie.
0,55	Hypothermie apparaissant brusquement 12 heures après l'administration (37°2). Prostration - Inrumination - Inappétence - Faiblesse - Mort survenue en hypothermie 48 heures après.	Desquamation des couches papillaires cornées du rumen qui s'enlèvent par plaques. Entérite avec abondance de polynucléaires éosinophiles. Vésicule biliaire distendue avec bile noirâtre. Dégénérescence graisseuse du foie.

TABLEAU 5

sus cardiovasculaire. La toxicité intraveineuse est, bien sûr, supérieure à la toxicité orale aiguë, mais sans que l'on puisse noter de rapport entre les deux.

L'hémolyse a donné lieu à des études plus approfondies *in vitro* ; les surfactifs ont une activité hémolytique très forte, même à de basses concentrations et sans rapport évident avec la charge ionique.

Elle est inhibée par le cholestérol et les phospholipides. Le mécanisme détaillé a été largement étudié.

Croes et Ruyssen (44-45) ont travaillé avec des alkyl-sulfates radioactifs et ont trouvé que la réaction se produit quand moins de la moitié de la surface cellulaire est recouverte par une couche adsorbée de surfactif. Elle intervient à des concentrations bien inférieures à celle de formation des micelles. Les alkylsulfates semblent être les agents les plus puissants bien que, en C_{16} et C_{18} , ils soient si peu solubles que leur plein effet n'a pas été réalisé.

Pethica et Schulman (41) considèrent que l'hémolyse est due à une pénétration et une désintégration du complexe cholestérolphospholipides-lipoprotéines, qui existe à la surface de la membrane cellulaire, l'attaque se faisant sans doute sur la partie cholestérol.

M. et P. Garcia de Jalon (25) ont néanmoins montré que l'Igepon T (amide grasse sulfonée - voir tableau 1) pouvait être injecté par voie intraveineuse à la dose quotidienne de 10 mg par lapin et de 5 mg par cobaye, sans aucun changement de leur poids ni manifestation de symptômes toxiques.

Hopper, Hulpieu et Cole (28), dans les travaux mentionnés plus haut, ont calculé la DL 50 des produits envisagés au tableau 1, lorsqu'on les injecte par voie intraveineuse (voir tableau 6).

La comparaison du Tableau 6 et du Tableau 2 montre qu'effectivement il n'existe pas de rapport entre la toxicité orale et la toxicité intraveineuse.

AGENTS	DL 50 (VOIE MG/KG VEINEUSE)
Aérosol O.S.	120
Aérosol O.T.	60
Areskap 100	180
Areskat 300	250
Aresklène 400	200
Igepon T	350
Santomerse 3	105
Santomerse D	115
Sulfatex	587

TABLEAU 6

L'injection intraveineuse de produits tensio-actifs est suivie en outre de modifications de la pression sanguine que Hopper, Hulpieu et Cole ont cherché à chiffrer.

Ils utilisèrent des chiens à qui fut injectée une seule dose correspondant au 1/10 de la DL50 calculée chez la souris ; les résultats obtenus par les auteurs sont résumés dans le tableau n° 5.

AGENTS	NBRE DE CHIENS	NBRE DE ME- SURES P.S.	EFFET SUR LA P.S. EN MM-HG	EFFET MOYEN	
				PAR CHIEN	PAR MESURE
Aérosol O.S.	3	3	— 12 à — 28	— 12	— 12
Aérosol O.T.	3	4	— 16 à — 76	— 39	— 44
Areskap 100	4	8	— 8 à — 32	— 24	— 24
Aresket 300	4	6	— 18 à — 36	— 29	— 30
Aresklène 400	7	17	— 16 à — 64	— 36	— 33
Santomerse 3	4	5	0 à — 30	— 9	— 10
Santomerse D	3	5	+ 20 à — 12	+ 5	— 1

TABLEAU 7

Les substances qui provoquent donc une importante chute de la pression sanguine sont l'Aresket 300 et l'Aresklène 400.

Ces effets de ces éléments ne sont pas modifiés par l'atropine.

Les auteurs concluent que les autres agents sont pratiquement sans effet sur la pression sanguine. Il semblerait cependant, à la seule lecture du tableau, que l'Aérosol O.T. ait une action assez nette.

Hopper a également cherché les effets éventuels d'une injection constante dans le sang de Santomerse D, à raison de 0,1 ml/kg et par minute d'une solution à 1 %. Quatre chiens subirent l'expérience (tableau 8).

	DOSE TOTALE EN ML/KG	CHAN- GEMENT DE LA P.S. (EN MM.HG)	ISSUE FINALE
Chien n° 1	10,0	+ 30	Retour à la normale
Chien n° 2	10,0	+ 24	Inchangé
Chien n° 3	10,0	— 40	Inchangé
Chien n° 4	10,0	+ 36	Retour à la normale

TABLEAU 8

La conclusion des auteurs est la suivante :

« Le Santomerse D montre des effets irréguliers, avec retour à la normale après l'arrêt de l'injection ».

Là non plus, il ne semble pas y avoir de relation entre l'effet d'une seule dose et l'administration continuelle d'une dose inférieure.

Toujours selon ces chercheurs, l'abaissement de la pression sanguine ne paraît pas être un signe important dans la toxicité.

Pour compléter l'étude de la toxicité aiguë, il conviendrait de mentionner l'action sur la peau et les muqueuses

qui a été étudiée aussi par Hopper et ses collaborateurs. Ils ont évalué le pouvoir irritant de ces produits sur la cornée du lapin. Nous nous limiterons à reprendre leurs conclusions : « Il n'y a pas de relation entre la toxicité aiguë intraveineuse et l'action irritante ; par contre, il semble y avoir un certain rapport entre cette irritation et la toxicité aiguë orale chez la souris ».

B) Recherche de la dose émétisante

Nous nous référons, sur ce sujet, aux travaux de Snyder et coll. (52) déjà cités. Ils administrent à des chiens à jeûn les deux détergents ménagers étudiés, à l'aide d'une sonde gastrique.

Les deux produits provoquent le vomissement rapide chez tous les chiens d'un lot à une dose de 0,40 g/kg. A des doses moindres, quand le vomissement se produit, il est également très rapide (1 à 4 minutes en moyenne).

Aucun signe toxique n'est observé, sauf pour un chien ayant reçu 5 g/kg de détergent du type II et qui présenta un peu de diarrhée, débutant 3 jours après l'administration ; les auteurs ne voient là aucune relation avec l'expérience.

C) Toxicité subaiguë

Dans ce court chapitre, nous nous bornerons seulement aux travaux de Hopper, Hulpieu et Cole (28) qui sont résumés dans le tableau 9.

Les chiffres indiquent le nombre de souris mortes après avoir reçu 0,1 DL 50 *per os*, par jour, 6 jours par semaine. Il y avait 10 souris par lot.

SURFACTIFS DU TABLEAU 1	NOMBRE DE DOSES QUOTIDIENNES REÇUES				
	5	10	15	20	25
Aérosol O.S.	2	4	6	7	7
Aérosol O.T.	5	7	8	8	—
Areskap 100	3	4	5	5	5
Aresket 300	1	2	3	4	4
Aresklène 400	1	1	1	1	1
Igepon T	1	5	5	5	5
Santomerse 3	0	1	1	1	1
Santomerse D	0	0	1	1	1
Victawet	1	1	2	2	2

TABLEAU 9

D) Toxicité chronique

Les travaux sur ce sujet sont très disparates. En médecine humaine, l'intérêt réside dans l'absorption de résidus de détergents à la surface de la vaisselle non rincée. Dans ce sens, on note des essais effectués avec des alcoyl-sulfates qui ne mirent en évidence que des signes d'intolérance discrets et très inconstants.

Notons au passage les travaux de Smyth, Seaton et Fischer (50), ceux de Benaglia, Robinson, Utley, Cleverdon (6), effectués sur des rats qui reçoivent dans leur nourriture de l'« Aérosol O.T. » à la dose de 0,87 g par kilo et qui survécurent à une période d'expérimentation de 6 mois en présentant seulement une diarrhée occasionnelle.

Fitzhugh et Nelson (23) expérimentent la toxicité chronique de 6 agents tensio-actifs. Selon eux, les alkylarylsulfonates seraient parmi les plus toxiques des détergents anioniques. Ces auteurs trouvent d'ailleurs que l'action

pathogène est due à l'irritation de l'estomac et de l'intestin.

Dans ce sens, Freeman, Burill, Li et Ivy (24) opérant chez le chien pensent qu'il existe une relation entre l'irritation gastro-intestinale et la toxicité orale.

Bornmann et Loeser (9) font ingérer à des rats, pendant un an, de l'eau contenant de faibles quantités de dodécylbenzènesulfonate et n'observent aucun trouble.

Travaillant sur les mêmes détergents du commerce que ceux envisagés dans notre chapitre « Toxicité aiguë », Snyder et ses collaborateurs (52) testent la toxicité chronique de ces produits.

Les rats blancs qu'ils utilisent sont groupés par lots de 40 mâles et 40 femelles. Outre un lot témoin, un deuxième lot reçoit 0,5 % de détergent du type I mêlé à la provende, un dernier lot recevant la même quantité de produit du type II. Dix rats de chaque sexe sont tués au bout de 26 semaines, dix autres au bout de 52 semaines. Le reste reçoit la dose décrite plus haut, pendant 104 semaines. Tous les animaux sont autopsiés.

Foie, reins et cœcum sont pesés. De plus, les thyroïdes, foie, reins, surrénales, vessie, intestin grêle et gros intestin, cœcum, ainsi qu'un os long sont prélevés chez 3 animaux sur 5, de chaque sexe, pour un examen microscopique.

Cet examen porte aussi sur toute lésion inhabituelle découverte à l'autopsie. Enfin, on effectue des numérations globulaires, des analyses d'urine, la détermination de l'azote uréique et de l'indice d'ictère.

Ces conditions très strictes, et précises, nous incitent à donner quelques détails. Les résultats publiés par Snyder et ses collaborateurs sont réunis dans le tableau 10.

Les témoins et les autres animaux ont un aspect général et un comportement identiques. La croissance est comparable pour tous les groupes, malgré quelques fluctuations. Il en est de même pour la consommation de nourriture.

Les pourcentages de survivants, calculés en divisant le nombre total de jours vécus par tous les rats d'un groupe, par le nombre théorique qu'ils auraient vécu si tous étaient parvenus en fin d'expérimentation, ne sont pas significativement différents.

Les examens de laboratoire ne révèlent aucune variation significative dans le taux d'hémoglobine, l'indice d'ictère, la numération globulaire, l'azote uréique ou dans les analyses d'urine.

Les quelques différences de poids notées sur les organes prélevés ne sont pas considérés par les auteurs comme ayant une signification biologique importante, eu égard à la durée du test.

De même, les tumeurs découvertes (25 sur tous les animaux) ne sont pas plus fréquentes chez les rats « traités » que chez les témoins, leur fréquence dans les deux cas n'étant due qu'à l'âge avancé des sujets.

Les auteurs concluent à la toxicité très faible de ces produits.

D'un point de vue différent, les diverses études zootechniques effectuées permettent de tirer quelques conclusions.

En même temps qu'ils notaient une inefficacité totale sur la croissance, Scott, Johnson et Goffi (48) remarquèrent de la pérose sur certains lots de poulets soumis à un régime supplémenté en produit surfatif dont la nature exacte n'est pas précisée. Chow et ses collaborateurs (12) opèrent chez le rat. Deux lots sont nourris séparément :

— le premier lot reçoit la ration de base B1 ainsi composée :

tourteau de soja	62	%
saccharose	29,5	%

— l'addition d'un détergent dans la nourriture n'entraîne aucun trouble.

— le deuxième lot reçoit la ration de base B2 :

caséine	22	%
saccharose	69,5	%

	TÉMOINS		ANIMAUX AYANT REÇU 0,5 % DE DÉTERGENT TYPE I		ANIMAUX AYANT REÇU 0,5 % DE DÉTERGENT TYPE II	
	MALES	FEMELLES	MALES	FEMELLES	MALES	FEMELLES
NBRE DE RATS PAR GROUPE	40	40	40	40	40	40
Poids moyen des rats (en g)						
Initial	64	63	62	63	63	63
à 26 semaines	420	244	396	245	402	252
à 52 semaines	447	271	450	278	460	291
à 104 semaines	465	310	463	311	457	327
Consommation moyenne de nourriture (en g/rat/jour)	18,2	14,7	18,1	15,1	18,8	15,5
% survivants	95,7	95,7	92,1	96,9	94,0	97,4
Pds moy. d'organe						
Rapport : Poids du corps.						
26 semaines						
(10 rats par groupe) :						
foie	3,24	3,35	3,36	3,47	3,55	3,50
rein	0,65	0,66	0,74	0,73	0,76	0,75
cœcum (vide)	0,40	0,45	0,51	0,51	0,44	0,53
52 semaines						
(10 rats par groupe) :						
foie	3,12	3,42	3,29	3,05	3,22	3,37
rein	0,62	0,72	0,63	0,69	0,68	0,71
cœcum (plein)	1,51	2,11	1,68	2,17	1,60	1,78
cœcum (vide)	0,35	0,47	0,35	0,45	0,33	0,46
104 semaines						
(10-18 rats par groupe) :						
foie	2,95	3,24	3,10	3,51	3,03	3,32
rein	0,72	0,76	0,68	0,74	0,71	0,86
cœcum (plein)	1,42	1,79	1,74	1,85	1,75	1,99
cœcum (vide)	0,31	0,41	0,35	0,43	0,37	0,50

TABLEAU 10

— l'adjonction d'un tensio-actif amène alors une baisse de croissance et l'apparition de diarrhée chez les sujets.

Selon Jacquot, Le Bars et Simonnet (29) « il plane un certain doute sur les produits tels que alkylsulfonates et alkylsulfates secondaires sulfatés en ce qui concerne la possibilité d'une action cancérigène ».

Mais nous n'avons retrouvé nulle part ailleurs l'expression d'un tel doute.

Perry, Beeson, Vosteen (40) comparent l'action de l'auromycine avec celle de l'alkylbenzènesulfonate. Avec 0,26 % d'agent tensio-actif, ils obtiennent la même croissance qu'avec l'auromycine avec cependant, dans la viande des animaux, une légère baisse des matières azotées et de l'humidité et une augmentation des graisses.

Ferrando et Mlle Jacques (22) travaillent avec le Teepol (alkylarylsulfate), avec l'alkylarylsulfonate de sodium ou avec le mélange de ces deux produits. Ils ne notent aucune action toxique au bout de 5 à 7 semaines.

Ney et Newell (34) expérimentent l'alkylarylsulfonate de sodium pendant 12 semaines. Sur les 200 poulets élevés, 9 seulement meurent dont 5 pendant la première semaine, 4 autres par la suite de causes variables, telles que le cannibalisme.

Basquin (4) sur des poulets ne peut prouver de façon formelle aucune toxicité des substances aux doses utilisées (100 mg/l. de systépal L pendant environ 7 semaines).

Le même auteur, sur des porcs, ne note aucun accident. Au contraire, il remarque une vigueur et un état de santé de ces animaux supérieurs à la normale.

De ces différents travaux très disparates, il est difficile de tirer des conclusions définitives.

Cornette cite une série (13) d'expériences pratiquées à Alfort par Théret.

Celui-ci étudie successivement le comportement des porcs devant des rations riches en détergents, l'évolution de leur état sanitaire et la qualité de leur viande.

Il opère sur 3 lots de 4 porcs pesant environ 28 kg chacun. Leur régime de base est un aliment du commerce auquel on ajoute 20 ml d'huile ordinaire, qui sera émulsionnée par un mélange d'alkylsulfonate et d'alkylarylsulfonate pour deux lots :

— LE PREMIER LOT reçoit 5 ml de produit matin et soir par animal,

— LE SECOND LOT reçoit le double.

On a ainsi :

- *Lot I* : témoin = ration de base + 20 ml d'huile par repas.
- *Lot II* : ration de base + 20 ml d'huile + 20 ml détergent pur par repas.
- *Lot III* : ration de base + 20 ml d'huile + 40 ml détergent pur par repas.

L'expérience dure au total 140 jours.

Pendant les deux premières semaines, ils reçoivent tous le même régime, puis les lots II et III reçoivent du détergent pendant 127 jours.

Les résultats sont les suivants :

Au début, étant donnée la difficulté de prise du repas on augmente progressivement les doses. Cependant, les animaux du lot III gardent un appétit nettement plus faible.

Un porc présente des troubles digestifs passagers (diarrhée légère) dont la cause ne peut être reliée que difficilement au détergent.

Après sacrifice, le rendement en viande nette est le même pour les 3 lots.

Pour apprécier les carcasses, on les classe en 3 catégories :

- A : porc « complet » ou « extra ».
- B : « belle coupe ».
- C : troisième qualité.

La répartition dans les 3 lots se fait de la façon suivante :

Lot I : 2 A - 2 C.

Lot II : 1 A - 3 B.

Lot III : 1 A - 3 C.

La qualité de la viande est ensuite appréciée :

— couleur de la viande et de la graisse = normale pour tous ;

— odeur, goût : rien ne fut remarqué ;

— pH : le pH normal de la viande de porc est de 5,8 à 6,2.

Ici on note un pH variant de 5 à 6, donc il y a une légère acidification.

Deux jambons, pris sur deux porcs des lots II et III, sont ensuite salés, l'un en salage rapide, l'autre en salage lent. Le premier est dégusté 12 jours plus tard, le second 6 semaines après. Les qualités organoleptiques ne sont en rien modifiées.

Cette série d'expérience est, on le voit, assez démonstrative dans le sens de l'innocuité des produits employés, mais elle ne peut à elle seule être suffisamment concluante.

Les résultats de ces travaux, s'ils ne coïncident pas toujours semblent au moins montrer que, des produits envisagés, aucun n'est vraiment toxique.

Mais l'extrapolation des résultats obtenus avec un détergent à un autre détergent semble bien hasardeuse. Aussi nous a-t-il paru nécessaire d'étudier produit par produit les alkylarylsulfonates métalliques qui nous ont été remis.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

SUR LES ALKYLARYLSULFONATES D'ARGENT ET DE ZINC

L'alkylarylsulfonate d'argent (nom commercial : P47*) (1) et l'alkylarylsulfonate de zinc (nom commercial : P30*) (1) ont été récemment introduits en pharmacie vétérinaire, le premier comme anticoccidien, chez les volailles surtout, le second comme antidiarrhéique chez toutes les espèces d'animaux domestiques.

La toxicité du sel d'argent a été étudiée sur souris et sur poulets. Après étude toxicologique du produit récemment fabriqué nous avons recherché si sa toxicité se modifiait avec le temps de conservation. Enfin nous avons étudié la présence éventuelle de résidus d'argent, dans l'organisme des poulets, des souris et d'un lapin traités à dose forte.

Le sel de zinc a été éprouvé sur la souris, sur la chèvre et sur le veau.

I. — Description, fabrication et contrôle de l'Alkylarylsulfonate d'argent (P 47)

Description

Le produit du commerce est une solution aqueuse titrant environ 6,6 % de tétrapropylbenzène sulfonate d'argent (ou dodécylbenzènesulfonate d'argent) de formule :

(1) Laboratoire Prolana.



La solution contient en outre 1,2 % de sulfate d'argent. On a expérimenté aussi une solution dite « déminéralisée » : il s'agit d'une solution débarrassée du sulfate d'argent. Le P 47 est une solution brun foncé, très facile à disperser dans l'eau. Son PH est compris entre 6 et 7. Le produit peut former dans les récipients un léger dépôt qui se remet en suspension par simple agitation. Pour la conservation, les précautions habituelles aux sels d'argent doivent être prises. La solution est sensible en particulier à la chaleur, à la lumière et aux contacts de certains métaux, comme le zinc, susceptibles de précipiter partiellement l'argent de la solution. Ce produit est recommandé par le fabricant pour le traitement des diverses coccidiooses aux doses suivantes :

COCCIDIOSES AVIAIRES

- *traitement curatif* : 2 ml par litre d'eau de boisson pendant 3 jours de suite. Poursuivre le traitement 2 jours de plus dans les cas très graves ;
 - *traitement préventif* : même posologie, à l'âge de 45 jours, 90 jours et 130 jours.
- Il est recommandé de procéder à une prédilution.

COCCIDIOSES BOVINES

25 ml de la solution commerciale par 100 kg de poids vif, dilués dans 1/2 litre d'eau, une fois par jour, pendant trois jours.

COCCIDIOSES OVINES

2,5 ml de la solution commerciale par 10 kg de poids vif, une fois par jour, pendant trois jours.

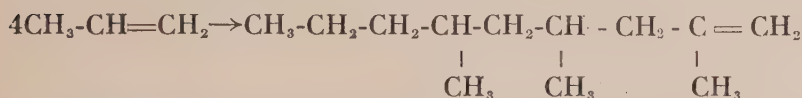
COCCIDIOSES DES LAPINS

Diluer 50 ml de la solution dans un demi-litre d'eau. administrer cette dilution à raison de 5 ml par kg de poids vif, trois jours de suite.

Fabrication

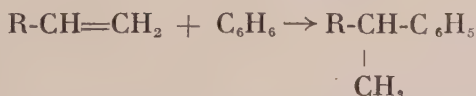
La synthèse du tétrapropylbenzènesulfonate d'argent se fait en 4 étapes :

1° Polymérisation du propylène en tétrapropylène :



Il faut noter qu'au cours de cette polymérisation il se forme aussi des isomères à chaîne plus ramifiée que celle présentée ici.

2° Condensation du tétrapropylène sur le benzène, en présence de chlorure d'aluminium agissant comme catalyseur, selon la réaction de Friedel et Crafts



3° Sulfonation du tétrapropylbenzène par l'acide sulfurique (ou l'oléum, ou l'anhydride sulfurique)



4° Action de l'acide tétrapropylbenzènesulfonique sur l'oxyde d'argent.

Les autres alkylarylsulfonates dont il sera question plus loin sont synthétisés suivant le même schéma.

Contrôle : Détermination de la teneur en produit actif de la solution du commerce (2).

Deux méthodes sont possibles :

- détermination de la teneur en alkylarylsulfonate d'argent,
- détermination de la teneur en argent.

A) DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN ALKYLARYLSULFONATE D'ARGENT

a) Principe

En présence d'un composé cationique, le bleu de bromophénol peut être extrait de sa solution aqueuse par le chloroforme. L'adjonction progressive d'un composé anionique (l'alkylarylsulfonate en l'occurrence) provoque la formation d'un macrosel avec libération du bleu de bromophénol qui repasse dans la phase aqueuse.

b) Réactifs

● *Solution A*

Citrate de sodium	125 g
Bicarbonate de sodium	25 g
Eau distillée Q.S.P.	1.000 ml

● *Solution B*

Bleu de bromophénol	0,2 g
Méthanol	500 ml

Le mélange de ces deux solutions permet d'obtenir la solution tampon.

(2) Méthodes proposées par « Chimiotecnica », 25, rue de l'Industria, VENISSIEUX (Rhône).

c) *Solution cationique étalon*

C'est une solution à environ 1 g par litre du composé cationique choisi, dans l'eau distillée. (On recommande le bromure de triméthylalkylammonium (Bactéricide Ammo 4 BC) Déterminer le titre de cette solution en utilisant un alkylarylsulfonate d'argent pur au titre connu en appliquant la méthode ci-dessous.

d) *Mode opératoire*

Peser 7,5 g de solution commerciale et la diluer à 1000 ml avec l'eau distillée.

Dans une ampoule à décanter forme poire, de 250 ml introduire

- 30 ml de la solution tampon,
- 10 ml de chloroforme,
- 20 ml de solution étalon cationique.

La phase chloroformique est alors colorée en bleu.

Par l'intermédiaire de la burette, ajouter la solution à doser. Si l'on utilise les proportions ci-dessus, commencer par trois portions de 10 ml, puis une de 5 ml, en agitant énergiquement entre chaque ajoute. Poursuivre des additions de 2 ml, puis, lorsque la couche chloroformique devient plus claire, réduire les additions à 1 ml. Lorsqu'on atteint ce stade, soutirer dans un tube à essais 1 ml environ de la couche chloroformique que l'on conserve. Ajouter 1 ml de solution à doser dans l'ampoule, agiter, laisser reposer, soutirer à nouveau 1 ml de couche chloroformique et comparer avec l'autre prélèvement.

Poursuivre de cette manière jusqu'à l'obtention de 2 extraits chloroformiques consécutifs également incolores. Lire le volume sur la burette. Retrancher 1 ml à ce volume pour avoir la quantité coulée correspondant à la décoloration complète du chloroforme.

e) *Calcul*

soient : n, le nombre de ml de solution à titrer ajoutée ;
 p, le poids de la prise d'essai ;
 d, la dilution ;
 k, le coefficient de la solution étalon.

$$\text{Pourcentage d'alkylarylsulfonate d'argent} = \frac{2 \text{ k d}}{n \text{ p}}$$

B) DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN ARGENT

a) *Principe*

Un sel d'argent soluble ou en solution colloïdale donne avec le sulfocyanure (thiocyanate) de potassium ou d'ammonium, un précipité de sulfocyanure d'argent. Si l'on opère en présence d'un sel ferrique, un léger excès de l'ion sulfocyanure provoque l'apparition d'une coloration rouge brique de sulfocyanure ferrique.

b) *Réactif*

Une solution de sulfocyanure de potassium ou d'ammonium décimale.

c) *Mode opératoire*

Peser 5 à 8 g de solution commerciale dans un Erlen Meyer et ajouter 50 ml d'eau distillée, 3 ml d'acide nitrique et 5 ml d'une solution saturée d'alun de fer ammoniacal. Titrer par le sulfocyanure de potassium N/10 jusqu'à coloration rouge persistante.

d) *Calcul*

soient : p, le poids de la prise d'essai,
 n, le nombre de ml de sulfocyanure de potassium utilisé,
 pourcentage d'argent : $1,0788 \times n$

p

II. — Description de l'Alkylarylsulfonate de zinc (P 30)

La solution étudiée titre 30% de produit actif qui répond à la même formule générale que celle du sel d'argent. Ce sel de zinc est peu soluble dans l'eau, aussi la solution est elle faite dans du polyéthylèneglycol.

Il présente, comme d'autres sels de zinc, des propriétés astringentes et il est recommandé en thérapeutique à la dose de 15 à 30 ml de solution par 100 kg de poids d'animal.

CHAPITRE II

ETUDE TOXICOLOGIQUE DE PLUSIEURS ALKYLARYLSULFONATES

A) Recherche de la toxicité aiguë par voie orale sur souris

Dans une première série d'expérimentations, nous avons mesuré la dose minima mortelle de plusieurs sels, en étudiant la toxicité aiguë à dose orale unique sur des souris mâles de 20 g groupées par lots de 4. L'administration des échantillons sous forme de solution ou de suspension aqueuse est faite par voie orale, à la sonde œsophagienne.

Les doses suivantes reportées dans le tableau 11 sont en principe des doses minima mortelles (d.m.m.) en 48 heures, puisque ce sont les doses à partir desquelles on a constaté la mortalité d'un animal dans le groupe traité. Elles sont données avec une approximation de 30 % et

RÉFÉRENCE	NATURE DU SEL	D.M.M. EN MG DE SOLUTION PAR KG D'ANIMAL	D.M.M. EN MG DE PRODUIT PUR PAR KG D'ANIMAL
E 5690 (57 %)	Nickel	250 mg/kg	142,5 mg/kg
E 5689 (50 %)	Etain	625 mg/kg	312,5 mg/kg
E 5791 (57 %)	Zinc	supérieure à 1.000 mg/kg	supérieure à 570 mg/kg
E 5599 (59 %) ou ND 1061	Cuivre	200 mg/kg	118 mg/kg
E 5795 (31 %) ou ND 1081	Cuivre	500 mg/kg	155 mg/kg

TABLEAU 11

exprimées par rapport à la préparation dont la teneur en matière active est indiquée dans la colonne « référence ».

Six autres échantillons furent ensuite examinés d'une façon légèrement différente. Les résultats sont notés dans le tableau 12.

Sur des souris de 20 g séparées par lots de 4, la recherche de la toxicité aiguë a été faite après administration par sondage œsophagien de 0,5 ml de la solution initiale ou d'une dilution de celle-ci, au 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, avec de l'eau.

La dilution au 1/2 a été, dans quelques cas effectuée avec un mélange à volumes égaux d'eau et d'éthanol, lorsque l'addition d'eau distillée risquait de provoquer une précipitation du produit sous forme de grosses particules gênant l'administration.

(le signe « — » indique que la dilution correspondante n'a pas été essayée).

RÉF.	NATURE DU SEL	TITRE DE LA SOLUTION EN MATIÈRE ACTIVE	MORTALITÉS OBSERVÉES POUR LES DILUTIONS				
			1/32	1/16	1/8	1/4	1/2
5953	Cadmium	20 %	1/4	3/4	4/4	—	—
5956	Plomb	27 %	0/4	0/4	4/4	—	—
5957	Baryum	25,6 %	—	—	1/4	2/4	—
5958	Cobalt	24 %	—	—	3/4	—	—
5960	Fer	24,4 %	—	—	1/4	2/4	—
5959	Strontium	14,6 %	—	—	0/4	1/4	3/4

TABLEAU 12

Comme il ne s'agissait en fait que de travaux d'approche permettant d'avoir une idée générale de la toxicité des produits étudiés, et compte tenu des possibilités matérielles, les DL 50 et doses minima mortelles (voir tableau

12) ont été simplement déduites des résultats observés en considérant que la dilution causant une mort au moins correspondait à la d.m.m., et que la dilution causant deux morts sur quatre sujets se rapprochait de la DL 50. En dehors de ces cas, les calculs se réduisent à une simple interpolation.

Les résultats sont indiqués dans le tableau 13, où les DL 50 et les d.m.m. sont exprimées en ml de la solution initiale dont la teneur en matière active est rappelée dans la première colonne. Dans le tableau 14 on trouvera les valeurs correspondantes exprimées en mg de produit pur (matière active) par kg d'animal.

RÉFÉRENCE	SEL	DL 50 EN ML DE SOLUTION/KG	D.M.M. EN ML DE SOLUTION/KG
5953 (20 %)	Cadmium	1,170 ml	0,781 ml
5956 (27 %)	Plomb	2,340 ml	3,907 ml
5957 (25,6 %)	Baryum	6,250 ml	3,125 ml
5958 (24 %)	Cobalt	2,340 ml (env).	1,562 ml
5959 (14,6 %)	Strontium	9,400 ml	6,250 ml
5960 (24,4 %)	Fer	6,250 ml	3,125 ml

TABLEAU 13

RÉFÉRENCE	SEL	DL 50 EN MG DE PRODUIT PUR PAR KG D'ANIMAL	D.M.M. EN MG DE PRODUIT PUR PAR KG D'ANIMAL
5953	Cadmium	234	156
5956	Plomb	632	1055
5957	Baryum	1600	800
5958	Cobalt	560	375
5959	Strontium	1372	912
5960	Fer	1525	762

TABLEAU 14

Enfin d'autres mesures ont été effectuées sur des sels organiques. Le protocole expérimental est resté sensiblement le même : on opère sur des souris séparées par lot de 6 et mises à jeûn. On note les dilutions qui provoquent les mortalités les plus voisines, en plus ou en moins, de 3/6. La DL50 est ensuite calculée par interpolation linéaire et rapportée au kg d'animal, en tenant compte du poids moyen des souris utilisées (tableau 15).

B) Recherche de la toxicité aiguë de l'alkylarylsulfonate de zinc par voie orale sur quelques ruminants (3)

L'intérêt de tels essais réside dans le fait que les propriétés astringentes de ce sel en font un élément thérapeutique de diverses entérites des ruminants.

a) ESSAIS SUR LA CHÈVRE.

Trois expériences furent réalisées :

Animal n° 1

On lui administre au pistolet-doseur 100 ml de la solution d'alkylarylsulfonate de zinc à 30 %, en une seule fois. L'animal meurt quelques heures après et l'autopsie montre que la mort était due à un œdème pulmonaire. Il est à envisager dans ce cas, étant donné le pouvoir moussant du produit, favorisé par la pression du pistolet-doseur, que l'œdème du poumon a été la conséquence d'une fausse déglutition.

Animal n° 2

L'échec précédent incite à utiliser une sonde naso-œsophagienne. Malheureusement, le matériel réuni dans ce

(3) Essais réalisés par le Docteur René Saint-Cyr, Vétérinaire à Villars-les-Dombes (Ain).

Réf.	NATURE ET PRÉSENTATION DE L'ALKYLARYL- SULFONATE	DILUTION	DILUANT	MORTALITÉ	DL 50 EN ML DE SOLUTION INITIALE	DL 50 EN MG DE PRODUIT PUR
E 6386	Sel de pipérazine à 10 % dans du diéthylène glycol	1/1 1/2 1/4 1/8	eau eau eau	6/6 6/6 4/6 1/6	6,2 ml/kg	620 mg/kg
E 6387	Sel de phénylmercure à 30 % sur Zéolex, mis en suspension huileuse à 20 %	1/1 1/2 1/4 1/8	huile huile huile	4/4 6/6 5/6 2/6	3,1 ml/kg	190 mg/kg
E 6513	Sel de bleu de méthylène à 20 % dans de l'alcool	1/4	eau (2 vol.) huile (1 vol.)	3/6	6 ml/kg	1.200 mg/kg
E 6507	Sel de quinoléine à 20 % dans de l'éthanol	1/2 1/4	eau eau	6/6 3/6	6 ml/kg	1.200 mg/kg
E 6509	Sel d'acridine à 20 % dans de l'alcool	1/2 1/4	eau eau	4/6 1/6	9,4 ml/kg	1.900 mg/kg
E 6521	Sel de vert malachite à 20 % dans de l'alcool	1/2 1/4 1/8 1/16	eau eau eau eau	6/6 5/6 4/6 2/6	2,1 ml/kg	420 mg/kg
E 6515	Sel de phénylmercure à 20 % dans de l'huile végétale	1/4 1/8	huile huile	5/6 1/6	4,2 ml/kg	840 mg/kg

TABEAU 15

but se révélant mal adapté, le pistolet-doseur est à nouveau utilisé : 100 ml de solution sont administrés en mélange avec 100 ml d'eau. La déglutition est correcte. L'animal présente ensuite quelques soubresauts, ne boit pas le reste de la journée puis semble normal.

Mais 3 jours après, l'animal est atteint d'une paralysie progressive, avec ataxie. Les symptômes ayant empiré, il doit être sacrifié 6 jours après l'administration. L'autopsie réalisée immédiatement après la mort permet de mettre en évidence une dégénérescence rénal.

Animal n° 3

Le sondage naso-œsophagien d'une chèvre de 35 kg est enfin réalisé et permet l'administration de 60 ml de solution à 30 % diluée dans un égal volume d'eau, sans qu'il y ait le moindre risque de fausse déglutition.

L'observation de l'animal ne révèle absolument rien d'anormal, le lendemain et le surlendemain.

Trois jours après, l'animal refuse de se lever et se plaint et meurt à la fin de ce 3^e jour.

L'autopsie montre une hépatonéphrite avec dégénérescence. L'intestin, nullement congestionné et vide de tout excrément, présente un aspect délavé.

b) ESSAI SUR UN VEAU.

Un animal de 60 kg reçoit un soir 70 ml de solution à 30 % d'alkylarylsulfonate de zinc, dilués dans 500 ml d'eau.

Le lendemain, le veau refuse la tétée. A partir du surlendemain du traitement, il accepte un peu de nourriture, mais demeure prostré, pendant 8 jours. La suite amène un retour à la normale.

Le produit a été depuis souvent utilisé dans un but thérapeutique, à la dose, variable selon les cas, de 15 à 30 ml de la solution étudiée par 100 kg. Aucun trouble

ne fut noté. La seule remarque concerne, pendant la durée du traitement, une nette diminution de l'appétit, que l'on peut, peut-être, attribuer aux propriétés astringentes du produit.

En faisant toutes les réserves nécessaires devant un aussi petit nombre d'observations, on peut dire, en première approximation, que la dose toxique se situe pour les ruminants entre 120 et 180 ml par 100 kg de poids vif, ce qui correspond respectivement à 36 et 54 grammes d'alkylarylsulfonate de zinc pur ; dans le cas le plus défavorable, le rapport

$$\frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}} \text{ est de l'ordre de } \frac{30}{120}, \text{ soit } \frac{1}{4}.$$

C) Etude de la toxicité aiguë par voie orale de l'alkylaryl-sulfonate d'argent

a) SUR SOURIS.

Une autre série d'essais a été plus particulièrement consacrée à l'alkylarylsulfonate d'argent, (solution à 6,6 % de produit pur).

Les expériences ont été faites suivant le même protocole que précédemment. A quatre lots de 6 souris de 20 grammes on administre à la sonde œsophagienne 0,5 ml de solution initiale ou d'une dilution de celle-ci dans de l'eau distillée.

La mortalité est observée pendant 3 jours (voir tableau 16).

DILUTION DU PRODUIT	MORTALITÉ
Solution initiale pure	5 animaux sur 6
1/2	4 animaux sur 6
1/4	1 animal sur 6
1/8	0 animal sur 6

TABLEAU 16

Selon les mêmes calculs que plus haut, on en déduit que : — la dose léthale aiguë à 50 % chez la souris est voisine de 0,225 ml de solution à 6,6 % d'alkylarylsulfonate d'argent, soit approximativement 11,25 ml par kg de poids vif ce qui correspond à 742 mg de produit pur par kg.

Les résultats donnés dans le tableau 16 étaient obtenus avec une solution de fabrication récente. On pouvait suspecter une toxicité différente lorsque le produit était ancien. C'est pourquoi les mêmes essais ont été repris avec deux produits anciens (l'un ayant un an de conservation, l'autre 26 mois), et provenant évidemment (mais malheureusement pour la comparaison), de lots de fabrication différents. Les résultats sont indiqués dans le tableau 17.

DILUTION	MORTALITÉ	
	Solution d'un an	Solution de 26 mois
Solution initiale	6 animaux sur 6	6 animaux sur 6
1/2	6 animaux sur 6	6 animaux sur 6
1/4	4 animaux sur 6	1 animal sur 6
1/8	2 animaux sur 6	0 animal sur 6

TABLEAU 17

On en déduit que, pour le produit conservé pendant un an, la dose léthale à 50 % pour la souris de 20 g est d'environ 0,093 ml, soit 4,65 ml par kg de poids vif, ou encore 307 mg d'alkylarylsulfonate d'argent par kg. Pour le produit conservé pendant 26 mois, la DL 50 est de 8,7 ml/kg, soit 574 mg/kg. Ces différences ne paraissent pas significatives et l'on peut dire que, aux erreurs d'expériences près, le produit vieilli n'est guère plus toxique que le produit frais, et demeure dans un domaine de faible toxicité.

b) SUR POULETS

A plusieurs lots de poulets de race Sussex, pesant en moyenne 1180 g on administre par sondage gastrique, des volumes croissants de solution initiale à 6,6 % (de fabrication récente). Une observation pendant 12 jours permet d'avoir une idée de la toxicité aiguë. (Tableau 18).

NBRE DE POULETS TRAITÉS	POIDS DES POULETS	DOSES ADMINISTRÉES (EN ML)	OBSERVATIONS
1	1120	5,1	néant
1	1180	7,14	»
1	1200	10	»
3	1100	14	»
	1160	14	»
	1220	14	»
6	1100	17	sur 6, un mort en 36 heures et un mort en 12 jours
	1500	17	
	1150	17	
	1150	17	
	1270	17	
	1200	17	sur 6, un mort en 72 heures et un mort en 36 heures
6	1100	21	
	1280	21	
	1260	21	
	1230	21	
	1080	21	
	1020	21	

TABEAU 18

On peut conclure que très approximativement la dose létale aiguë à 50 % pour le poulet de 1180 g est supé-

rieure à 21 ml de solution échantillon titrant 6,6 % d'alkylarylsulfonate d'argent, fraîchement préparée, ce qui correspond à environ 17,7 ml par kilo de poids vif, soit 1168 mg de produit pur par kg.

c) SUR 3 CHÈVRES.

Une brève étude sur la toxicité de l'alkylarylsulfonate d'argent chez les ruminants a paru aussi nécessaire.

Trois essais ont été pratiqués selon les protocoles suivants (4).

Chèvre n° 1.

On administre, à l'aide d'un pistolet-doseur 42 ml soit 5 fois la dose thérapeutique, qui est normalement de 25 ml de la solution commerciale par 100 kg de poids vif, (la chèvre pesant environ 33 kg).

L'observation de l'animal pendant plusieurs jours n'a rien permis de révéler d'anormal.

Chèvre n° 2.

Avec le même mode d'administration, l'animal reçoit 40 ml de solution pendant 3 jours. Rien n'est observé pendant les 2 premiers jours, mais l'animal meurt le 3^e jour.

L'autopsie réalisée immédiatement révèle un important œdème pulmonaire, cause évidente de la mort. Nous faisons à ce propos, la même remarque que précédemment au sujet du sel de zinc.

Chèvre n° 3.

A ce troisième animal enfin, il est administré 3 fois la dose thérapeutique, soit 25 ml de produit, selon le

(4) Essais pratiqués par le Docteur René Saint-Cyr, Vétérinaire à Villars-les-Dombes (Ain).

même procédé, pendant 3 jours de suite. Rien d'anormal n'est signalé pendant les jours d'observation qui suivent.

En conclusion de ces études préliminaires de toxicité aiguë de la solution d'alkylarylsulfonate d'argent, on peut dire que :

— En toxicité aiguë pour la souris (essais sur 4 groupes de six sujets de 20 grammes) la dose léthale à 50 %, après une administration unique du médicament par voie digestive — à la sonde gastrique — est comprise entre 4,6 et 11 ml par kg de poids vif avec la solution commerciale à 6,6 %, suivant la date et le lot de fabrication.

— En toxicité aiguë pour les volailles (essais sur 18 poulets de poids moyen 1100 g) après une administration unique la dose léthale à 50 % est d'environ 19 ml par kilo de poids vif, pour la solution commerciale à 6,6 % de fabrication récente.

— En toxicité aiguë pour la chèvre (essais sur 3 animaux de poids moyen : 33 kg), l'administration unique de 5 fois la dose thérapeutique (soit 125 ml par 100 kg) et l'administration de 3 fois la dose (soit 75 ml par 100 kg) pendant 3 jours ne sont suivies d'aucun effet toxique à condition qu'il n'y ait aucune fausse déglutition.

D) Etude de la toxicité chronique de l'alkylarylsulfonate d'argent

Les essais ont été effectués sur 9 poulets d'élevage de race Sussex. Les animaux pesaient en moyenne 1.260 grammes.

Chaque sujet d'expérience recevait quotidiennement :

— *nourriture* : environ 150 g de granulés du commerce et une pâtée composée de pain, de son et de pommes de terre ;

— *boisson* : à l'eau de boisson, donnée à volonté, étaient ajoutés 4 ml par litre de solution déminéralisée titrant 6,6 % d'alkylarylsulfonate d'argent, de fabrication récente. L'administration a été poursuivie pendant 20 jours consécutifs.

Pendant la même période, un second lot servant de témoin, de 9 poulets d'origine, de race et de poids identiques, a reçu le même régime alimentaire, exception faite pour l'eau de boisson qui était pure.

Les animaux ont été individuellement pesés au début et à la fin de l'expérience.

Il a été ainsi constaté les faits suivants :

- 1° la présence de la solution d'alkylarylsulfonate d'argent dans l'eau de boisson à la dose de 4 ml par litre (c'est-à-dire 0,264 g d'alkylarylsulfonate d'argent par litre) n'a pas modifié les quantités de boisson spontanément consommées ;
- 2° aucune mortalité n'a été constatée dans chacun des lots et l'état général des animaux traités est resté aussi bon que celui des animaux témoins ;
- 3° d'après les gains de poids individuels pendant la durée de l'expérience, il résulte que les animaux traités ont pris en moyenne 37 grammes chacun, tandis que les témoins prenaient 92 grammes (différence significative suivant le test statistique de Student).

Dès la fin de l'expérience, des essais de dégustation ont été effectués, comparativement, sur la chair des animaux traités et témoins.

Ils n'ont pas permis de relever une différence de qualité entre les animaux traités et témoins.

De l'ensemble de ces essais on peut conclure :

- que la toxicité aiguë de l'alkylarylsulfonate d'argent est très faible, tant sur la souris que sur les volailles ;

— que la toxicité chronique pour les volailles est également très faible puisque aucune mortalité, ni aucun trouble n'ont été observés dans des conditions d'application particulièrement sévères.

Nous rappelons, en effet, que la dose thérapeutique proposée est de 2 ml par litre d'eau de boisson pendant 3 jours consécutifs. Dans les essais de toxicité chronique, la dose utilisée était donc environ 14 fois supérieure.

C'est ainsi que le retard de croissance, comparativement au lot témoin, bien que parfaitement significatif sur le plan statistique, ne doit pas être jugé alarmant, étant donnée l'importance de la dose. Notons encore que les mauvaises conditions d'alimentation n'ont pu qu'aggraver ce fait.

CHAPITRE III

I. — RECHERCHE DE L'ARGENT DANS LES TISSUS DE POULETS TRAITÉS AVEC DES DOSES REPETÉES NON MORTELLES D'ALKYLARYLSULFONATE D'ARGENT

Puisque la dégustation de la chair des poulets ayant servi à l'étude de la toxicité chronique n'avait révélé aucune différence entre la chair des poulets traités et témoins, il a semblé intéressant de déterminer avec plus de précision la présence d'éventuels résidus d'argent dans le corps de l'animal. Les dosages ont porté sur des fragments de tissu musculaire et les lambeaux cutanés correspondants, ainsi que sur le foie, des poulets traités et des poulets témoins.

A) Méthode de dosage :

On a choisi de doser l'argent par colorimétrie du dithizonate d'argent extrait des échantillons minéralisés.

a) Minéralisation des échantillons

Les prélèvements de muscle et de foie des animaux traités et témoins sont séchés à l'étuve pendant 48 heures à 105° puis broyés finement à l'aide d'un appareil rotatif à couteau. Pour chaque prélèvement, on note les poids de matière fraîche, de matière sèche et les pourcentages de cette dernière par rapport à la matière fraîche. Ces valeurs sont données dans le tableau 19 : les numéros 1 à 5 correspondent à des animaux traités, les numéros 6 à 8 à des animaux témoins, tous choisis au hasard dans les deux groupes de l'essai de toxicité chronique.

N° DE L'ANIMAL	MUSCLES (EN G)			FOIES (EN G)		
	FRAIS	SEC	% MATIÈRE SÈCHE	FRAIS	SEC	% MATIÈRE SÈCHE
1	150	45	29,7	31	10	32,7
2	130	37	28,7	19	6	38,2
3	200	58	29,1	38	12	30,2
4	220	77	32,5	32	10	33,7
5	136	36	27,0	16	4	26,9
6	113	33	29,3	11	3	28,0
7	108	28	26,3	23	8	34,2
8	164	59	30,4	27	6	37,3

TABEAU 19

Une prise d'essai homogène de 20 mg de poudre sèche est minéralisée à l'aide de 2 ml d'acide sulfurique concentré et 5 ml d'acide nitrique concentré. Après ébullition de 30 minutes environ et concentration jusqu'aux fumées blanches d'acide sulfurique on ajoute 1 ml d'acide nitrique et on évapore de nouveau jusqu'aux fumées blanches. Le résidu sulfurique est ensuite dilué avec de l'eau distillée et porté dans une fiole jaugée de 110 ml que l'on complète avec les liquides de rinçage. On prélève exactement 1 ml de cette solution dont on détermine volumétriquement le titre en acide sulfurique par acidimétrie avec de la soude 0,1 N en présence de phénolphthaléine. On ajoute ensuite aux 109 ml restant dans la fiole jaugée la quantité d'eau distillée calculée, nécessaire pour amener le mélange au titre exact de 0,5 N en acide sulfurique.

b) Dosage colorimétrique

La totalité de la solution sulfurique 0,5 N est placée dans une ampoule à décanter avec 4 ml d'une solution de dithizone à 0,001 % dans le tétrachlorure de carbone. On

agite énergiquement pendant 1 minute et, 10 minutes après, la phase organique est séparée dans une cuve en silice pour spectrophotométrie, de 1 cm de traversée. On mesure dans les 10 minutes qui suivent la décantation, la densité optique par comparaison avec une solution de dithizone identique et agitée dans les mêmes conditions en présence d'acide sulfurique en solution aqueuse 0,5 N.

La quantité d'argent dans l'échantillon est calculée d'après une courbe établie dans les mêmes conditions à l'aide d'une solution titrée, de nitrate d'argent, contenant 1,08 mg d'argent par litre.

On a vérifié que la loi de Lambert-Beer s'appliquait ici pour des quantités d'argent comprises entre 0 et 6 μg de la prise d'essai.

Le cuivre normal, présent surtout dans le foie, ne gêne pas (présence au maximum à 15 p.p.m. dans la matière sèche). Une densité optique de 0,10, dans les conditions précédentes, correspond à 3,3 μg d'argent.

B) Résultats

Les analyses ont été effectuées en 6 séries comprenant chacune :

- un essai à blanc sans échantillon ni argent ;
- un échantillon d'animal témoin (6 à 8) ;
- un échantillon du même animal témoin, avec une surcharge de 1 μg d'argent, sous forme d'alkylaryl-sulfonate (indiquée dans le tableau par + S) ;
- un ou deux échantillons d'animaux traités (1 à 5).

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 20.

ANIMAL N°	FOIE	MUSCLE	
	<i>Série 1</i>	<i>Série 1 bis</i>	
Témoins n° 6	0,69	0,66	
» » + S	1,59	1,56	
Traité n° 1	0,90	0,75	
n° 2	1,14	0,63	
	<i>Série 2</i>	<i>Série 2 bis</i>	
Témoin n° 7	0,66	0,63	quantités d'argent en µg pour 200 mg d'échantillon séché et pulvérisé
» » + S	1,65	1,29	
Traité n° 3	0,75	0,75	
n° 4	0,84	0,96	
	<i>Série 3</i>	<i>Série 3 bis</i>	
Témoin n° 8	0,66	0,48	
» » + S	1,26	1,50	
Traité n° 5	0,90	0,51	

TABEAU 20

C) Discussion des résultats - Conclusion

Il est bien évident que, sur le plan théorique, le dosage de l'argent ne rend pas nécessairement compte de la totalité des résidus correspondant aux métabolites de l'alkylarylsulfonate d'argent. En effet, il se peut que, dans l'organisme animal, lors du métabolisme du produit, le métal puisse être dissocié du reste organique de la molécule qui, lui, serait dégradé ou accumulé par une voie indépendante de celle suivie par le métal. Il est cependant à noter que, ni le cation argent, ni l'acide alkylarylbenzène sulfonique ne sont considérés actuellement comme particulièrement dangereux et que le plus toxique des deux est peut-être le métal.

Enfin, on remarquera que le dosage par la dithizone donne un chiffre d'argent relativement important chez les animaux témoins, certainement très supérieur à celui qui correspondrait aux traces d'argent réellement contenues dans l'organisme. Cette valeur de base assez constante, et auprès de laquelle les comparaisons doivent être faites, correspond au cuivre normalement présent dans les tissus en quantités non négligeables. Dans ces conditions, on constate, chez les animaux témoins, les taux apparents d'argent suivants :

Pour les foies : 0,69 - 0,66 - 0,66, soit en moyenne 0,69 μg .

Pour les muscles : 0,66 - 0,63 - 0,48, soit en moyenne 0,59 μg .

Les mêmes échantillons proviennent respectivement des mêmes sujets, mais ayant reçu une surcharge de 1 μg d'argent et ont donné :

1,59 - 1,65 - 1,29 pour les foies, soit 1,50 μg en moyenne.

1,56 - 1,29 - 1,50 pour les muscles, soit 1,45 μg en moyenne.

Enfin, chez les animaux traités, on trouve :

0,90 - 1,14 - 0,75 - 0,84 - 0,90 pour les foies, soit 0,72 μg en moyenne.

0,75 - 0,63 - 0,75 - 0,96 - 0,51 pour les muscles, soit 0,72 μg en moyenne.

La critique statistique des résultats précédents par analyse de la variance montre :

- 1° *qu'il n'y a pas de différence significative* entre les échantillons prélevés sur les animaux traités et témoins ;
- 2° *qu'il existe une différence significative* entre les échantillons témoins et les mêmes échantillons additionnés d'une surcharge de 1 μg d'argent. Le taux de récupération de l'argent surajouté étant de 83 %.

Il semble donc permis de conclure, avec la prudence qu'impose le petit nombre des analyses effectuées, que le

traitement décrit précédemment n'a pas apporté aux tissus du poulet habituellement consommés (chair - foie) des résidus dont la concentration, calculée globalement en argent métallique, excède $1\text{ }\mu\text{g}$ (valeur des surcharges retrouvées de façon significative) pour 200 mg de produit sec, soit approximativement $1,5\text{ }\mu\text{g}$ pour 1 g de matière fraîche, soit encore 1,5 p.p.m.

Il est vraisemblable, bien que les résultats des dosages n'atteignent pas, sur ce plan, le coefficient de confiance 0,95, que ce résidu d'argent est de l'ordre de 0,15 p.p.m. chez les animaux traités.

Nous refaisons ici les réserves formulées plus haut, relativement au métabolisme de la molécule d'alkylarylsulfonate d'argent. Mais à ce sujet, Joly (30), travaillant sur un surfactif anionique marqué au carbone 14, a montré la concentration de celui-ci dans le foie. Il semblerait donc, en première approximation, que le dosage de l'argent dans le foie reflète à peu près la teneur en matière active.

Enfin, nous insistons sur le fait que le traitement appliqué comportait des doses doubles et une durée d'administration 7 fois plus longue qu'il n'est prévu dans l'emploi thérapeutique normal du produit. Les données ci-dessus doivent donc être considérées comme des valeurs maxima. Une étude, sur les bases précédentes, après administration suivant une posologie normale, serait souhaitable.

II. — RECHERCHE DE L'ARGENT DANS LES TISSUS D'ANIMAUX INTOXIQUES PAR UNE DOSE UNIQUE ELEVEE D'ALKYLARYLSULFONATE D'ARGENT

Ces essais avaient pour but de vérifier si le sel d'argent était susceptible, lors d'une administration à dose très forte par voie orale, de franchir la barrière intestinale. On a traité 6 souris et un lapin à une dose de 12,5 ml de solution commerciale par kg, c'est-à-dire une dose supérieure à la DL 50 la plus élevée chez la souris. Les 6 souris sont mortes dans les 12 heures suivant l'administration.

Le lapin a été traité deux fois à 12 heures d'intervalle sur les mêmes bases, puis sacrifié 6 heures après la seconde administration.

L'autopsie de ces animaux n'a révélé aucune lésion macroscopique particulière. On peut signaler simplement la présence du produit et d'une mousse abondante dans le tube digestif tout entier.

On a procédé, par la méthode déjà décrite, au dosage de l'argent dans le sang et certains organes de ces animaux, de même que dans le tube digestif.

Les résultats, indiqués dans le tableau 20, montrent que le sel d'argent est bien absorbé puisque le sang, le foie, la rate et les reins des animaux d'expérience contiennent des quantités non négligeables d'argent.

ANIMAL	ORGANE	TENEURS EN ARGENT (EN μ G/G D'ORGANE FRAIS)
Souris	rein	101
	foie	148
Lapin	sang	1,8 (par ml de sérum)
	foie	50
	rate	5,5

TABLEAU 21

CONCLUSIONS

Les détergents de synthèse ou surfactifs et en particulier les alkylarylsulfonates alcalins entrent largement dans les usages industriels ou domestiques, et quelques fois les usages médicaux. Par contre, les alkylarylsulfonates de métaux non alcalins ou dérivés de bases organiques n'ont fait l'objet que de recherches assez récentes dans les domaines chimique et vétérinaire.

Après avoir rappelé quelques données générales sur la toxicité des détergents, nous avons étudié la toxicité aiguë d'un certain nombre d'alkylarylsulfonates nouveaux vis-à-vis de la souris, des volailles et des petits ruminants. Les doses léthales à 50 % après une administration unique par voie orale vont de 118 à 1.600 mg/kg chez la souris suivant la nature du composé.

Le sel d'argent, utilisé en médecine vétérinaire comme anticoccidien, présente une DL₅₀ variable de 307 à 742 mg/kg de poids d'animal chez la souris et de 1.168 mg/kg chez le poulet ; celle du sel de zinc, utilisé comme antidiarrhéique, a été trouvée supérieure à 570 mg/kg.

Le sel d'argent incorporé à l'eau de boisson des poulets à dose double de la dose thérapeutique et pendant un temps 7 fois plus long, n'entraîne pas de manifestations pathologiques, mais peut provoquer un retard significatif dans la croissance.

Les analyses chimiques effectuées sur la chair de ces poulets n'ont pas permis de mettre en évidence de rési-

dus d'argent. A dose mortelle unique cependant, chez la souris et le lapin, il est évident que le produit traverse la muqueuse intestinale puisqu'il a été retrouvé des quantités importantes d'argent (jusqu'à 150 p.p.m.) dans le sang, le foie et le rein des sujets intoxiqués.

Vu : LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,

MAGAT.

Vu : POUR LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
LE PROFESSEUR DÉLÉGUÉ,
A. TAPERNOUX.

Vu :
LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,

J.-F. CIER.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
CHAMBON,
PROFESSEUR
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,

Vu et permis d'imprimer : Lyon, 15 Décembre 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. AYRAULT-JARRIER (M.), WALD (R.), POLONOVSKI (J.). — Action des détergents sur une α lipoprotéine sérique humaine. *Bull. Soc. Chim. Biol. Fr.*, 1963, 45, n° 4, 361-76.
2. BARAIL (L. C.). — Toxicité des savons et détergents. *Soap and Sanitary Chemicals*, 1954, 30, n° 4, 52-54.
3. BARRAS (R.), COLSON (R.), JOLY (P.), MARTIN (R.). — Contribution à l'étude de l'action des surfactifs de synthèse sur l'organisme, 1959, édité par C.F.D., Paris.
4. BASQUIN (R.). — Les détergents et la croissance des animaux domestiques. *Thèse Doct. Vét. Lyon*, 1956.
5. BEESON (W. M.), PERRY (T. W.), REYNOLDS. — L'effet des agents tensio-actifs sur la vitesse de croissance des porcs. *J. of Animal Science*, 1955, 12, n° 3, 619.
6. BENAGLIA (A. E.), ROBINSON (E. J.), UTLEY (E.), CLEVERDON (M. A.). — *J. ind. Hyg. Toxicol.*, 1943, 25, 175. (1943).
7. BIDAUX (P.). — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1951.
8. BIRD (H. R.). — Antibiotiques, composés arsénicaux et agents tensio-actifs. *Feedstuff*, 1952, 24, n° 38, 60-1.
9. BORNMAN (G.), LOESER (A.). — Über die chronische Wirkung von dodecyl benzol sulfonat. *Z. Lebens mittel - Unters.u. Forsch Dtsch.*, 1962, 118, n° 1, 51-2.
10. BORNMAN (G.), LOESER (A.). — Zur akuten alkyl aryl sulfonat - Wirkung. *Fetto Seifen Anstrichmittel, Dtsch.*, 1961, 63, n° 10, 938-40.
11. BRANION (H. D.), HILL (D. G.). — Détergents et croissance du poulet. *Poultry Science*, 1954, 33, 62-66.

12. CHOW (B. F.), BURNETT (J. M.), LING (C. T.), BARROWS (L.). — Influence de la ration de base sur la réponse des rats à certains agents tensio-actifs non ioniques dans le régime. *J. of Nutrition*, 1953, 49, n° 4, 563-77.
13. CORNETTE (A.). — Les détergents dans l'élevage du porc. *Thèse Doct. Vét. Alfort*, 1962.
14. CRÉTILLAT (J.), DAUMAS (R.). — Utilisation d'agents tensio-actifs (alkylsulfate de sodium) dans le traitement de la gastrothylose bovine à Madagascar. *Revue d'Elevage et de Méd. Vét. des Pays Tropicaux*, 1958, XI, 257.
15. CRÉTILLAT (J.), DAUMAS (R.). — *Ibid.*, 1958, XI, 421.
16. CRÉTILLAT (J.), DAUMAS (R.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1958, 16, 601-4.
17. DUPERRAY (J. N.). — Alkyl arènes sulfonates alcalino-terreux. *Chimie et Industrie*, 1960, 84, n° 3, 375-81.
18. ELY (C. M.). — Stimulation de la croissance du poulet par les agents tensio-actifs. *Science*, 1951, 114, 523.
19. ELY (C. M.). — Les agents tensio-actifs, facteurs de croissance utilisés dans les rations pour poulets. *Feedstuff.*, 19 avril 1952.
20. ELY (C. M.). — Situation présente des détergents dans l'alimentation animale. *Feedstuff.*, 1952, 24, n° 39.
21. ELY (C. M.), SCHOTT (S.). — Les agents tensio-actifs facteurs de croissance du poulet. *Distillers Feed conf.*, 1952, 72.
22. FERRANDO (R.), JACQUES (Mlle F.). — Premier Congrès Mondial de la Détergence, Paris, 1954.
23. FITZHUGH (O. G.), NELSON (A. A.). — *J. of the Am. Pharm. Ass.*, 1948, 37, 29.
24. FREEMAN (S.), BURRILL (M. W.), LI (T. W.), IVY (A. C.). — *Gastroenterology*, 1945, 4, 332.
25. GARCIA DE JALON (M.), GARCIA DE JALON (P.). — *Farmacoterap. Actual.* (Madrid), 1946, 3, 833.
26. GAULTIER (M.), TARA (S.), FOURNIER (E.). — *Ann. Med. Leg.*, 1956, 36, 2.
27. HOCKENFULL (D.). — *Nature*, 1948, 162, 850.
28. HOPPER (S. S.), HULPIEU (H. R.), COLE (V. V.). — *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 1949, 38, 428-32.

29. JACQUOT (R.), LE BARS (H.), SIMONNET (H.). — Données générales sur l'alimentation animale. Tome I, J. B. Baillière, édit., Paris, 1958, p. 147-148.
30. JOLY (P.). — Contribution à l'étude toxicologique des surfactifs du groupe les alcoyl phénols polyoxyéthylés. *Thèse Doct. Pharm. Paris*, 1961.
31. LUECKE (R. W.), HOFFER (J. A.), THORP (F. jr). — Action sur la croissance du porc d'un agent tensio-actif. *Quart. Bull. Michigan Agri. Exp. Station*, 1952, 34, 331-32.
32. MARCH (B. E.), BURDETT (H.), BIELY (J.). — Antibiotiques et agents tensio-actifs dans l'alimentation des poulets. *Poultry Sci.*, 1954, 33, n° 2, 300-04.
33. MATHEWS (M. B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2948-52.
34. NEY (L. F.), NEWELL (G. W.). — L'effet d'un détergent, l'alkylarylsulfonate de soude, sur la croissance des poulets. *Poultry Science*, 1954, 33, n° 2, 297-99.
35. NICHOLS (R. E.), D.V.M., Ph. D., D.V. Sc. — The control of experimental legume bloat with an enzyme Inhibitor, alkylarylsulfonate sodium. *J.A.V.M.A.*, 1963, 143, 998-9.
36. OLSON (K. J.), DUPREE (R. W.), PLOMER (E. T.), ROWE (V. K.). — Toxicological properties of several commercially available surfactants. *J. Soc. Cosmet. Chemists.*, U.S.A., 1962, 13, n° 9, 469-76.
37. OPDYKE (D. L.), SNYDER (F. H.), RUBENKONIG (H. L.). — Toxicologic studies on household synthetic detergents. Effects on the skin and eyes. *Toxicology and applied Pharmacology*, 1964, 6, 141-6.
38. PAQUOT (C.). — Les détergents de synthèse. *La Nature*, 1954, n° 32, 33, 327.
39. PAYNTER (O. E.). — The chronic toxicity of dodecyl benzene sodium sulfonate. « Conf. physiol. Aspects Water quality Proc. Washington, 1960 », Washington. *Publ. Hlth Serv.*, 175-79.
40. PERRY (T. W.), BEESON (W. M.), VOSTEEN (B. W.). — L'effet d'un antibiotique ou d'un tensio-actif sur la croissance et la composition de la carcasse chez le porc. *J. Anim. Sci.*, 1953, 12, n° 2, 310-5.
41. PETHICA (B. A.), SCHULMAN (J. H.). — *Biochem. J.*, 1953, 52, 177-85.

42. RIEDEL (B. B.), BARBER (C. W.), HAYS (T. A. S.). — L'activité des ammoniums quaternaires sur des poulets infestés par « *Ascaridia Galli* ». *Poultry Science*, 1949, 28, 830-33.
43. RIPERT (J.), SISLEY (J.). — Les détergents dans les industries alimentaires. Teintex. *Revue Générale des Matières Colorantes*, 1947, n° 1-2.
44. RUYSSSEN (R.), CROES (R.). — Mededel. Koninkl. Vlaam. Acad. Wetenschap. *Klasse Wetenschap*, 1950, 12, n° 4, 3-15.
45. RUYSSSEN (R.), CROES (R.). — Congr. inter. biochim. Résumés communs, 2^e Congr. Paris, 1952, 431-2.
46. SAWANO (T.). — L'excrétion urinaire de l'alkylbenzène-sulfonate de sodium. *J. Sci. Labour. Jap.*, 1963, 39, n° 7, 349-55.
47. SCHWARTZ (A. M.), PERRY (J. W.), BERCH (J.). — Surface active agents and detergents. Tome II. Inter science publishers Inc., New York, 1958.
48. SCOTT (H. M.), JOHNSON (B. C.), GOFFI (E. A.). — L'effet d'agents tensio-actifs sur la croissance des poulets. *Poultry Science*, 1952, 31, 746-47.
49. SISLEY (J.). — Les détergents dans les industries alimentaires. *Teintex*, 15 mars 1946, 75.
50. SMYTH (H. F.), JR., SEATON (J.), FISHER (L.). — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1941, 23, 469.
51. SNYDER (J. M.), JOHNSON (B. C.), SCOTT (H. M.). — Agents tensio-actifs et durée de leur action sur la croissance du poulet, avec référence aux relations spéciales entre vitamine B 12 et auréomycine. *Poultry Science*, 1953, 32, 527-31.
52. SNYDER (F. H.), OPDYKE (D. L.), GRIFFITH (J. F.), RUBEN KOENIG (H. L.), TUSING (T. W.), PAYNTER (O. E.). — Toxicologic studies on house hold synthetic detergents. I Systemic effects. *Toxicology and applied Pharmacology*, 1964, 6, 133-40.
53. TECHNIQUES DE LABORATOIRE, par Loiseleur. Masson, édit., Paris, 1947.
54. WURTZ-ARLET (J.). — Etude au laboratoire de la toxicité de certains détergents de synthèse vis-à-vis de la truite arc-en-ciel. III^e Congrès Internat. Détergence, Cologne, 1960, III, Sect. C.
55. WOODART (G.), CALVERY (H. O.). — Toxicological properties of surface active agents. *Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc.*, 1945, 3, 14.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

<i>Chapitre premier</i> : Généralités sur les détergents	13
A. Définition	13
B. Historique - Importance	13
C. Nature chimique et classification	14
D. Principales propriétés	16
<i>Chapitre II</i> : Revue sur la toxicologie des principaux surfactifs anioniques	21
A. Toxicité aiguë	21
B. Recherche de la dose émétisante	32
C. Toxicité subaiguë	32
D. Toxicité chronique	33

DEUXIEME PARTIE

<i>Chapitre premier</i> : Généralités sur les alkylarylsulfo- nates d'argent et de zinc	43
I. Description, fabrication et contrôle de l'alkyl- arylsulfonate d'argent (P 47)	43
II. Description de l'alkylarylsulfonate de zinc	49

<i>Chapitre II : Etude toxicologique de plusieurs alkyl-arylsulfonates</i>	51
A. Recherche de la toxicité aiguë par voie orale sur souris	51
B. Recherche de la toxicité aiguë de l'alkylarylsulfonate de zinc par voie orale sur quelques ruminants	54
C. Etude de toxicité aiguë par voie orale de l'alkylarylsulfonate d'argent	57
D. Etude de la toxicité chronique de l'alkylarylsulfonate d'argent	61
 <i>Chapitre III :</i>	
I. Recherche de l'argent dans les tissus de poulets traités avec des doses répétées non mortelles d'alkylarylsulfonate d'argent	65
II. Recherche de l'argent dans les tissus d'animaux intoxiqués par une dose unique élevée d'alkylarylsulfonate d'argent	71
 CONCLUSIONS	 73
 BIBLIOGRAPHIE	 75

